Münster.1933.№65 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westfalen)
(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund).

Die Dehydrierungsvorgänge unter dem Einfluß von Blei- und Zinksalzen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westfalen)

vorgelegt von
Robert Paffrath (Zahnarzt)
aus W.-Elberfeld

1933
Gedruckt: Wuppertaler Druckerei A.-G., W.-Elberfeld

Dekan: Prof. Dr. von Szily

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westfalen).

Meinem lieben Vater
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547410_0137

Die Dehydrierungsvorgänge unter dem Einfluß von Blei- und Zinksalzen.

Eine Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge durch Blei- und Zinksalze ist bisher noch nicht untersucht worden. Es war Gegenstand der vorliegenden Arbeit, zu prüfen, wie sich eine Reihe gut bekannter fermentativer Vorgänge unter der Einwirkung dieser Gifte verhält. Insofern die Schwermetalle den Gesamtstoffwechsel weitgehend beeinflussen, war auch eine Einwirkung auf die intermediären Stoffwechselvorgänge anzunehmen. Da diese letzteren der Natur der Sache nach am Gewebsbrei untersucht werden müssen, sind die zur Verwendung kommenden Verdünnungsgrade, soweit für die Lebensvorgänge in Betracht kommende Einflüsse verarbeitet werden sollen, bei den Schwermetallen begrenzt, weil sie eiweißfällend wirken und dadurch den Zelltod und die Unwirksamkeit der Zelltätigkeit hervorrufen. Als Beeinflussung von Lebensvorgängen können daher nur etwaige Wirkungen schwächerer Konzentrationen bewertet werden.

Methodik.

Die Versuchsanordnung war die Thunberg'sche Methode der Methylenblauentfärbung in der bekannten Anordnung. Die Entfärbungszeit gibt ein quantitatives Maß der Dehydrierungsvorgänge. Untersucht wurden Bleiazetat (Bleizucker) und Zinksulfat. Von diesen Salzen wurden Stammlösungen und aus ihnen jeweils die entsprechenden Verdünnungen hergestellt. Die in den einzelnen Versuchen wirksamen Konzentrationen der genannten Stoffe sind in den Tabellen angegeben. Um die Wirkungsstärke besser miteinander vergleichen zu können, wurden aequimolekulare Lösungen der beiden Stoffe benutzt.

Versuchs-Ergebnisse.

Versuchsserie I.

In der Versuchsreihe I wurde das Dehydrierungsvermögen des frischen Gewebes ohne Zusatz verfolgt. Die Größe der Stoffwechselleistungen des überlebenden Gewebes hängt im wesentlichen von der Menge des vorhandenen Brennstoffes ab. Der Abbau der Nährstoffe ist das Werk von spezifisch wirkenden Fermenten. Sie sind als Katalysatoren aufzufassen, die den Abbau der im Gewebe vorhandenen Brennstoffe ermöglichen.

Es wurde zunächst untersucht, in welcher Weise Blei azetat und Zinksulfat auf den Abbau aller im Gewebe vor kommenden Nährstoffe einwirken. Die Ergebnisse sind aus der Tabelle I zu entnehmen.

Tabelle I (ohne Zusatz).
Entfärbungszeit in Minuten.

Zusatz von	Bleiazetat			Zinksulfat					
Kontrollversuch	30	20	20	16	13	21	30	45	42
10^{-10} m	29	—	20	16	14	22	31	47	45
10^{-9} m	28	18	20	16	13	22	31	47	44
10^{-8} m	28	19	20	17	14	23	32	46	46
10^{-7} m	28	18	—	18	14	23	31	46	46
10^{-6} m	28	18	19	—	15	22	31	44	44
10^{-5} m	27	19	19	16	14	22	31	46	44
10^{-4} m	28	20	19	17	14	20	30	46	—
10^{-3} m	35	23	22	33	44	34	42	—	75
10^{-2} m	36	25	30	∞	∞	∞	∞	∞	∞
Organ	Unausgewaschener Muskel								
Versuchstier	Frosch								Kaninchen

Die Versuchsergebnisse zeigen, daß Zink- und Bleisalze bis zu einer Konzentration von 10^{-4} m ohne jeden Einfluß auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe sind. Bei einer Konzentration von 10^{-3} m sehen wir eine deutlich ausgeprägte Verzögerung der Methylenblauentfärbung. Sie ist bei Bleiazetat nur geringfügig, bei Zinksulfat bereits sehr erheblich. Konzentrationen von 10^{-2} m heben die Dehydrierungsvorgänge durch Zinksulfat schon vollkommen auf, während sie bei dem Bleisalz wohl stark herabgesetzt, aber noch deutlich nachweisbar sind.

Versuchsserie II.

Der Menge nach ist die Milchsäure der wichtigste Brennstoff im zerkleinerten überlebenden Gewebe. Es war daher von besonderem Interesse, den Abbau der Milchsäure unter der Einwirkung der beiden Salze zu verfolgen. Bekanntlich entsteht durch Dehydrierung der Milchsäure die Brenztraubensäure. Da die Reaktionsgeschwindigkeit nach dem Massenwirkungsgesetz von der Konzentration der reagierenden Stoffe abhängig ist, wurden durch Zusatz von Laktat in Form von Natrium-Laktat die Abbaubedingungen für die Milchsäure verbessert. Dadurch wird gleichzeitig die Dehydrierung von anderen Brennstoffen

weitgehend hintangehalten. In der Tabelle II sind die Versuchsergebnisse zusammengefaßt. Die Versuche ergeben für das Bleisalz ungefähr dasselbe Bild wie die Versuche ohne jeden Zusatz von Brennstoffen, d. h. die Dehydrierung der Milchsäure wird durch das Bleisalz erst in der Konzentration von 10^{-3} m gehemmt. Die Aufhebung der Dehydrierungsvorgänge durch hohe Bleiazetat- wie auch hohe Zinksulfatkonzentrationen ist eine Folge der Ausfällung der Eiweißstoffe durch die Schwermetalle.

Die Dehydrierung der Milchsäure unter dem Einfluß von Zinksulfat verläuft vollkommen anders wie bei der Summe der Brennstoffe im Gewebe. Bereits bei starken Verdünnungen von 10^{-9} m ist ein hemmender Einfluß auf die Milchsäuredehydrase erkennbar. Die Verzögerung der Methylenblauentfärbung steigt mit zunehmender Konzentration an. Bleiazetat und Zinksulfat unterscheiden sich also grundsätzlich hinsichtlich ihrer Beeinflussung des Milchsäureabbaues.

Tabelle II (Laktatzusatz).

Entfärbungszeit in Minuten.

Zusatz von	Bleiazetat				Zinksulfat	
Kontrollversuch	23	16	22	21	9	13
10^{-10} m	23	15	22	22	9	13
10^{-9} m	24	15	21	21	15	13
10^{-8} m	23	15	21	22	18	13
10^{-7} m	22	14	22	21	20	20
10^{-6} m	23	14	21	23	24	20
10^{-5} m	23	15	21	21	30	28
10^{-4} m	22	15	22	21	30	28
10^{-3} m	23	15	22	22	39	—
10^{-2} m	∞	∞	∞	∞	∞	∞
Organ	Unausgewaschener Skelettmuskel					
Versuchstier	Frosch					

Versuchsserie III.

In der folgenden Versuchsreihe kam der Abbau des Glykogens zur Untersuchung. Bekanntlich wird das Glykogenmolekül weitgehend gespalten, bis der oxydative Abbau der Spaltungsprodukte einsetzt. Wir müssen beim Glykogenabbau unterscheiden zwischen einer anaeroben und aeroben Phase. Dabei entstehen zunächst aus dem Glykogen ohne Mitwirkung von Sauerstoff einfache Zucker, die dann nach Sprengung des

Hexosemoleküls Verbindungen mit drei Kohlenstoffatomen, Triosen, liefern. Erst bei den Triosen beginnt der eigentlich oxydative Abbau bzw. der Abbau durch Dehydrierung. Eine Giftwirkung kann beim Glykogenabbau entweder bei den anaeroben Spaltungsvorgängen oder bei den Reaktionen einsetzen, die die Weiterverarbeitung bis zu den Endprodukten der Verbrennung in die Wege leiten.

Die Versuche mit Glykogen als Substrat sind in Tabelle III wiedergegeben. Die Versuchsergebnisse lassen erkennen, daß der Abbau des Glykogens durch die beiden Schwermetalle in ganz anderer Weise beeinflußt wird, wie der Abbau der Milchsäure. Während die Dehydrierung der Milchsäure durch Bleisalze vollkommen unbeeinflußt verläuft, wird der Glykogenabbau bereits bei sehr starken Verdünnungen der Bleisalze hochgradig gehemmt. Zinksulfat dagegen, das die Milchsäuredehydrase schon in großen Verdünnungen schädigt, ist auf den Glykogenabbau ohne nennenswerten Einfluß. Die Versuche mit Zinksulfat sind weiterhin ein Beitrag dafür, daß der Abbau des Glykogens durch Dehydrierung nicht bei der Milchsäure, dem Endprodukt des anaeroben Kohlehydratstoffwechsels einsetzt, da die Dehydrierung der Milchsäure durch Zinksulfat stark verzögert wird, nicht aber der Glykogenabbau. Man muß daher die Annahme machen, daß beim Glykogenabbau die Milchsäurestufe überhaupt nicht passiert wird. Hervorzuheben ist, daß sich die Muskulatur von artverschiedenen Tieren, in unserem Falle von Frosch und Kaninchen, gleich verhalten.

Tabelle III (Glykogenzusatz).

Entfärbungszeit in Minuten.

Zusatz von	Bleiazetat				Zinksulfat			
Kontrollversuch	11	30	27	35	30	33	16	27
10^{-10} m	16	29	—	42	30	34	16	29
10^{-9} m	15	30	42	42	29	31	16	28
10^{-8} m	—	29	44	40	—	32	15	29
10^{-7} m	17	29	45	41	30	32	16	29
10^{-6} m	17	29	55	42	30	32	15	30
10^{-5} m	17	—	56	41	30	34	16	30
10^{-4} m	18	52	55	41	31	36	20	37
10^{-3} m	—	50	59	44	35	38	23	40
10^{-2} m	20	55	72	55	∞	∞	∞	∞
Organ	Unausgewaschener Muskel							
Versuchstier	Frosch							Kaninchen

Versuchsserie IV.

Wenn man den Glukoseabbau untersucht, so zieht man vorteilhaft diejenigen Organe zu den Versuchen heran, welche die Glukose leicht verändern. Man muß bei der Zersetzung der Glukose zwischen zwei Organtypen unterscheiden, je nachdem zum Glukoseabbau Phosphorsäure notwendig ist oder nicht. Hirngewebe, Lunge und Retina verwerten die Glukose ohne Mitbeteiligung von Phosphat. Alle übrigen Organe bedürfen der Mitwirkung der Phosphorsäure beim Glukoseabbau. Diese beiden verschiedenen Abbauwege sind möglicherweise unter der Einwirkung von Giften verschieden beeinflußbar. Man kann somit die Einwirkung des einen Abbautyps am Hirngewebe studieren, während der andere Typ durch Untersuchung anderer Organe — in unserem Falle Herz und Niere — geprüft werden.

Die Versuchsserie IV, in Tabelle IV zusammengestellt, zeigt die Einwirkung der beiden Metallsalze auf den Glukoseabbau ohne Phosphorsäure an Hirngewebe. Das Bleisalz läßt den Glukoseabbau unbeeinflußt; erst in einer Konzentration von 10^{-2} m tritt eine ausgesprochene Hemmung der Methylenblauentfärbung ein; Zinksulfat dagegen beeinträchtigt die Zersetzung von Glukose in mittleren Konzentrationen (10^{-5} m).

Tabelle IV (Glukose + Hirn).
Entfärbungszeit in Minuten.

Zusatz von	Bleiazetat				Zinksulfat		
Kontrollversuch	14	10	12	12	12	12	18
10^{-10} m	13	11	13	13	12	14	19
10^{-9} m	13	11	14	14	12	13	19
10^{-8} m	14	10	13	14	14	14	19
10^{-7} m	15	10	14	13	12	12	20
10^{-6} m	16	11	13	13	12	14	21
10^{-5} m	16	10	13	12	—	15	25
10^{-4} m	16	10	12	13	16	18	26
10^{-3} m	17	10	13	14	19	20	28
10^{-2} m	19	15	18	23	∞	∞	∞
Organ	Hirn						
Versuchstier	Hund						

Versuchsserie V.

Die Tabelle V läßt die Einwirkung auf den Glukoseabbau in Herz und Niere, zu dem die Gegenwart von

Phosphat erforderlich ist, erkennen. Hier verhalten sich die beiden Salze umgekehrt wie bei den Versuchen an Hirn. Bleiazetat hemmt schon in schwächeren Konzentrationen, während Zinksulfat erst in den höchsten Konzentrationen eine Hemmungswirkung entfaltet und sonst die Entfärbungszeit unbeeinflußt läßt. Diese Versuche bilden einen weiteren Beitrag zur Verschiedenartigkeit der Glukosezersetzung durch die beiden Organtypen. Wo der Angriffspunkt der Giftwirkung zu suchen ist, läßt sich aus diesen Versuchen nicht entscheiden. Wie beim Abbau des Glykogens setzt auch bei der Glukose die Dehydrierung erst nach Spaltung des Glukosemoleküls zu den einfachen Triosen ein. Ob bei der Verwertung der Glukose bei den beiden Organtypen dieselben Triosen entstehen, ist noch vollkommen unbewiesen. In Frage kommen Glyzerinaldehyd, Dioxyazeton und Methylglyoxal. Letztere Verbindung ist bisher lediglich bei der Spaltung von Glykogen und Hexosediphosphat durch die bekannten Untersuchungen von Neuberg und Barrensheen nachgewiesen worden.

Tabelle V (Glukose + Herz bzw. Niere).

Entfärbungszeit in Minuten.

Zusatz von	Bleiazetat				Zinksulfat	
Kontrollversuch	12	15	10	10	23	25
10^{-10} m	13	15	10	10	22	25
10^{-9} m	—	16	10	10	—	25
10^{-8} m	13	15	11	11	22	25
10^{-7} m	12	15	11	—	22	26
10^{-6} m	14	15	12	10	22	25
10^{-5} m	12	15	12	11	23	25
10^{-4} m	15	17	13	14	23	25
10^{-3} m	14	17	13	14	24	26
10^{-2} m	18	21	15	17	∞	∞
Organ	Herz				Niere	
Versuchstier	Hund					

Versuchsserie VI.

Da das Auswaschen von Muskulatur die im Gewebe enthaltenen Nährstoffe völlig und die ebenfalls darin enthaltenen Fermente zu einem größeren Teile entfernt, können in dieser Versuchsanordnung einige Abbauvorgänge getrennt von anderen zur Untersuchung kommen, deren Fermente auch in ausgewaschenem Gewebe noch wirksam sind. Solche Abbau-

vorgänge sind die Dehydrierung von Bernsteinsäure, Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure. Die folgenden Versuchsserien behandeln die Einwirkung der beiden Metallsalze auf die Dehydrierung dieser drei Substanzen an ausgewaschener Muskulatur. Der Bernsteinsäureabbau wird, wie aus Tabelle VI hervorgeht, von beiden Salzen in gleicher Weise so gut wie gar nicht beeinflußt, abgesehen von der selbstverständlichen Hemmung durch die beiden höchsten Konzentrationen.

Versuchsserie VII.

Schon deutlicher ist die Hemmungswirkung auch in mittleren Konzentrationen auf die Dehydrierung der Hexosediphosphorsäure wie aus Tabelle VII zu entnehmen ist. Das Zinksulfat wirkt in stärkerem Maße bei der Zersetzung von Hexosediphosphat ein als das Bleisalz. Die Hemmungswirkung setzt bei dem Zinksalz in einer Verdünnung ein, wo Bleiazetat noch ohne jede Einwirkung ist. Mit zunehmender Konzentration entwickelt sich die Hemmungswirkung bei dem Zinksulfat immer mehr, bei dem Bleiazetat nur in der Hälfte der Versuche. Zu beachten ist, daß die Empfindlichkeit von gleichen Geweben verschiedener artgleicher Tiere dem Blei gegenüber ganz verschieden ist. So haben wir in der einen Hälfte der Versuche kein Effekt des Bleis, dagegen wohl aber in der anderen. Es kann dies als ein erneuter Beweis der individuellen Reaktion auf Gifte angesprochen werden.

Tabelle VI (Bernsteinsäure).

Entfärbungszeit in Minuten.

Zusatz von	Bleiazetat			Zinksulfat	
Kontrollversuch	45	41	31	44	51
10^{-10} m	44	42	33	46	52
10^{-9} m	—	40	32	46	53
10^{-8} m	45	40	33	46	52
10^{-7} m	45	41	33	47	—
10^{-6} m	—	42	34	48	52
10^{-5} m	46	43	33	47	53
10^{-4} m	47	43	34	48	58
10^{-3} m	48	42	34	56	69
10^{-2} m	∞	∞	∞	∞	∞
Organ	Ausgewaschener Muskel				
Versuchstier	Kaninchen				

Tabelle VII (Hexosediphosphorsäure).

Entfärbungszeit in Minuten.

Zusatz von	Bleiazetat						Zinksulfat	
Kontrollversuch	53	51	55	21	19	40	20	35
10^{-10} m	54	52	57	22	20	40	25	39
10^{-9} m	55	53	55	22	20	39	27	38
10^{-8} m	54	52	—	22	19	41	26	39
10^{-7} m	56	54	57	—	21	39	32	38
10^{-6} m	56	—	56	—	21	40	31	40
10^{-5} m	58	59	57	24	21	41	36	43
10^{-4} m	58	62	57	25	20	41	35	48
10^{-3} m	58	62	56	26	21	38	59	73
10^{-2} m	62	65	56	28	28	41	∞	∞
Organ	Ausgewaschener Muskel							
Versuchstier	Frosch		Kaninchen		Frosch		Kaninchen	

Versuchsserie VIII.

Etwas anders verhält sich der Abbau von glyzerinphosphorsaurem Natrium (Tabelle VIII). Während Bleiazetat auch hier keinen besonderen Einfluß in mittleren Konzentrationen ausübt, ist bei Zinksulfat die Hemmungswirkung schon bei großen Verdünnungen deutlich und wird mit steigender Konzentration zunehmend stärker.

Tabelle VIII (Zusatz von glyzerinphosphorsaurem Natrium).

Entfärbungszeit in Minuten.

Zusatz von	Bleiazetat		Zinksulfat		
Kontrollversuch	17	16	14	20	16
10^{-10} m	18	17	15	20	17
10^{-9} m	18	17	18	—	17
10^{-8} m	18	18	19	24	18
10^{-7} m	18	17	—	25	18
10^{-6} m	18	17	19	24	20
10^{-5} m	19	18	21	25	21
10^{-4} m	20	—	23	35	27
10^{-3} m	19	21	35	42	35
10^{-2} m	30	31	45	50	40
Organ	Ausgewaschener Muskel				
Versuchstier	Kaninchen				

Zusammenfassung.

Die Untersuchung der Zink- und Bleisalze hat zunächst bei hohen Konzentrationen die erwartete starke Hemmungswirkung ergeben. Sie ist nicht bei allen Fermentsystemen immer gleich stark und auch bei einzelnen Fermentsystemen durch jedes der beiden Salze nicht gleich groß. Wichtiger sind die Einwirkungen durch mittlere und tiefe Konzentration, bei denen sich die beiden Salze teilweise sehr stark unterscheiden. Das Bleisalz hemmt die Methylenblauentfärbung durch Glykogenzusatz schon in stärksten Verdünnungen und den Glukoseabbau durch Herz und Niere in mittleren Verdünnungen, während es den Milchsäureabbau sowie den Abbau von Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure ebenso wie den Abbau von Glukose in Hirngewebe unbeeinflußt läßt. Allen diesen Abbaureaktionen gegenüber verhält sich das Zinksulfat umgekehrt. Die stärksten Verdünnungen wirken verzögernd auf den Abbau von Milchsäure und Glyzerinphosphorsäure. Mittlere Verdünnungen hemmen den Glukoseabbau im Hirn, auf der anderen Seite werden Glykogenabbau und Glukoseabbau in Herz und Niere durch das Zinksalz im Gegensatz zum Bleisalz nicht nennenswert beeinflußt.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich am 29. Januar 1911 in Elberfeld. Ich besuchte dort die Vorschule des städt. Realgymnasiums und legte an derselben Anstalt Ostern 1929 die Reifeprüfung ab. Darauf studierte ich Zahnheilkunde an der Universität Bonn, wo ich im Herbst 1930 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Nach einem weiteren Semester in Bonn besuchte ich ab Sommer 1931 die Universität zu Münster, wo ich im Dezember 1932 das zahnärztliche Staatsexamen bestand.